Εγκυμοσύνη και ρευματικά νοσήματα (Update-Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας)

Ντάλη Στέλλα

Ρευματολόγος

Υπάρχει διαφορά στη γονιμότητα μεταξύ ασθενών με ΡΑ και ΣΕΛ;
RevNatus. (Νορβηγικό αρχείο γυναικών με αυτοαν.νοσ.)

- **Γονιμότητα**

- Γυναίκες με ΣΕΛ (n=53) μένουν πιο εύκολα έγκυοι

pregnancy ratio. 1.91 (95% CI: 1.27, 2.88, P = 0.002)

- και σε πιο σύντομο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με ασθενείς με ΡΑ (n=180) (3 vs 7 μήνες *P* :0.001)
- Η μεγάλη ηλικία, η χρήση φαρμάκων μη συμβατών με την κύηση και η χαμηλή σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) επηρεάζουν την ικανότητα να επιτευχθεί εγκυμοσύνη

Carina Gotestam Skorpen et al ,Rheumatology 2018;57:1072 1079

Ποιες επιπλοκές στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε τι ποσοστό επηρεάζουν τη δυσμενή έκβαση της(ΑΡΟ) σε ασθενείς με ΣΕΛ, ΡΑ,Ψωρίαση,ΦΝΕ

Επιπλοκές:Προεκλαμψία/Εκλαμψία,ΔιαβήτηςΛοίμωξη

ΑΡΟ: Προωρότητα,Χαμηλό βάρος γέννησης,καισαρική τομή

Causal Mediator analysis σε κοόρτη ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα (προοπτική μελέτη, αρχείο γεννήσεων Καλιφόρνια)

Table 1. Maternal characteristics (n, %) of 3 million births in the State of California (2007-2012) by autoimmune conditions*

	All births n=2,963,888	Rheumatoid arthritis n=3,129	Systemic lupus erythematosus n=3,863	Psoriasis n=1,255	Inflammatory bowel disease n=2,714
Sociodemographic characteristics					
Race/ethnicity					
non-Hispanic White	773352 (26.1)	1134 (36.2)	1050 (27.2)	543 (43.3)	1703 (62.8)
Hispanic	1445356 (48.8)	1313 (42.0)	1568 (40.6)	353 (28.1)	509 (18.8)
Black	158802 (5.4)	202 (6.5)	388 (10.0)	36 (2.9)	135 (5.0)
Asian	366732 (12.4)	210 (6.7)	469 (12.1)	199 (15.9)	145 (5.3)
Preeclampsia or hypertension	212590 (7.2)	448 (14.3)	875 (22.7)	175 (13.9)	258 (9.5)
Gestational Diabetes	274102 (9.3)	392 (12.5)	426 (11.0)	213 (17.0)	230 (8.5)
Infection in pregnancy	234043 (7.9)	475 (15.2)	698 (18.1)	178 (14.2)	382 (14.1)
Adverse pregnancy outcomes					
Preterm birth	211802 (7.2)	447 (14.3)	901 (23.3)	135 (10.8)	371 (13.7)
Cesarean delivery	956710 (32.3)	1317 (42.1)	1823 (47.2)	528 (42.1)	1097 (40.4)
Small for gestational age	252848 (8.5)	376 (12.0)	636 (16.5)	98 (7.8)	279 (10.3)

Bandoli G, Arthritis Care & Research, 2019

Causal Mediator analysis σε κοόρτη ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα (προοπτική μελέτη, αρχείο γεννήσεων Καλιφόρνια)

ΣΕΛ

- 3πλάσιος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό
- 2πλάσιος κίνδυνος για μικρό για την ηλικία κύησης έμβρυο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό
- Η προεκλαμψία και υπέρταση ήταν οι κύριοι μεσολαβητές αντιστοιχώντας στο 18- 30% της αύξησης της δυσμενούς έκβασης στις ασθενείς με ΣΕΛ,ΡΑ και Ψωρίαση
- Λοίμωξη αντιστοιχεί στο 7% της αύξησης αυτής
- Ο διαβήτης της κύησης δεν προσαυξάνει τον κίνδυνο

Bandoli G, Arthritis Care & Research, 2019

ΨΑ

- 50% κίνδυνο για προωρότητα 22% για καισαρική τομή
- Προεκλαμψία (33% και 12%) αιτία-σε μικρότερο βαθμό(9%) διαβήτης κύησης και λοίμωξη (15%)

- **ΡΑ-ΦΝΕ**

  Διπλάσιος κίνδυνος για προωρότητα

  Κύρια αιτία προεκλαμψία (20%),λοίμωξη (7%)και διαβήτης (2%)
- **ΦΝΕ** κύρια αιτία λοίμωξη

Bandoli G, Arthritis Care & Research, 2019

Παράγοντες κινδύνου για APO (adverse pregnancy outcome)

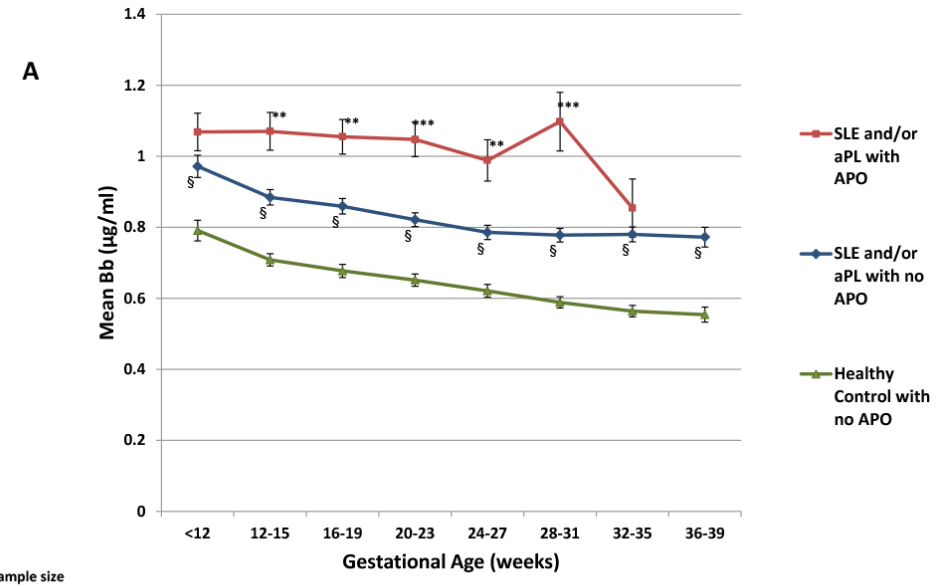
PROMISSE study (Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Antiphospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus),

- Μεγάλη πολυκεντρική, πολυεθνική, πολυφυλετική προοπτική μελέτη παρακολούθησης ασθενών με ΣΕΛ και/ή ΑΦΣ με ανενεργή,ήπια ή μέτριας ενεργότητας νόσο κατά τη σύλληψη.
- N= 487 ασθενείς, 66% (326 ασθενείς) μόνο ΣΕΛ- 204 controls
- Μηνιαία αιμοληψία, ρευματολογική εκτίμηση κάθε 3μηνο μέχρι το τέλος της κύησης
- 20% δυσμένη έκβαση της κύησης (προωρότητα 10%, SGA 9%) – controls 3,4% APO

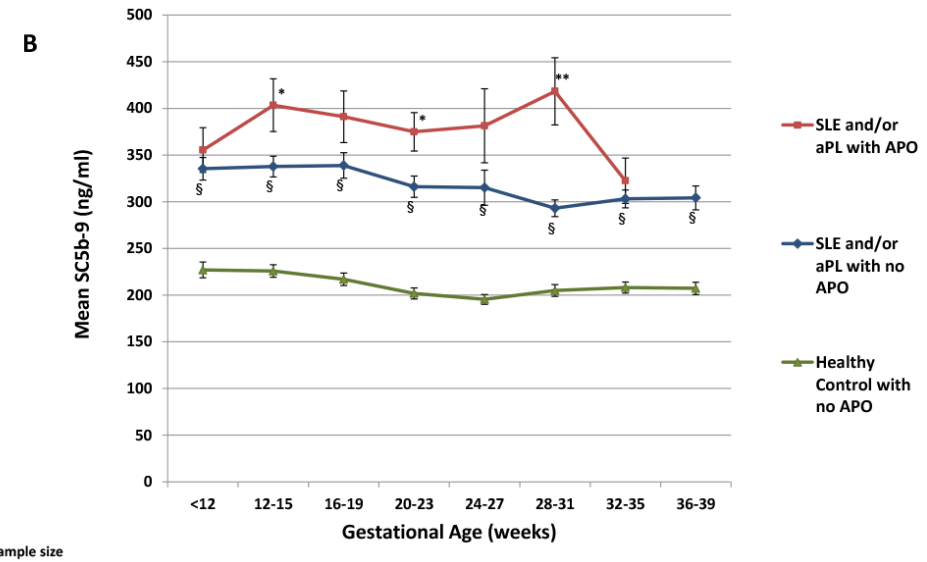
Kim Y. Ann Rheum Dis. 2018 April ; 77(4): 549–555

Ενεργοποίηση του συμπληρώματος και ειδικότερα της εναλλακτικής οδού μπορεί να οδηγεί σε παθολογική ανάπτυξη του πλακούντα και προβλέπει την αρνητική έκβαση της εγκυμοσύνης

Τα επίπεδα των προϊόντων αποδόμησης του συμπληρώματος και ειδικότερα της εναλλάκτικής οδού Bb και sC5b-9 είναι αυξημένα στις γυναίκες με APO



Sample size	<12	12-15	16-19	20-23	24-27	28-31	32-35	36-39
SLE and/or aPL with APO	66	71	62	62	51	43	27	
SLE and/or aPL with no APO	260	269	270	285	260	266	270	149
Healthy Control with no APO	88	149	155	149	145	152	145	122



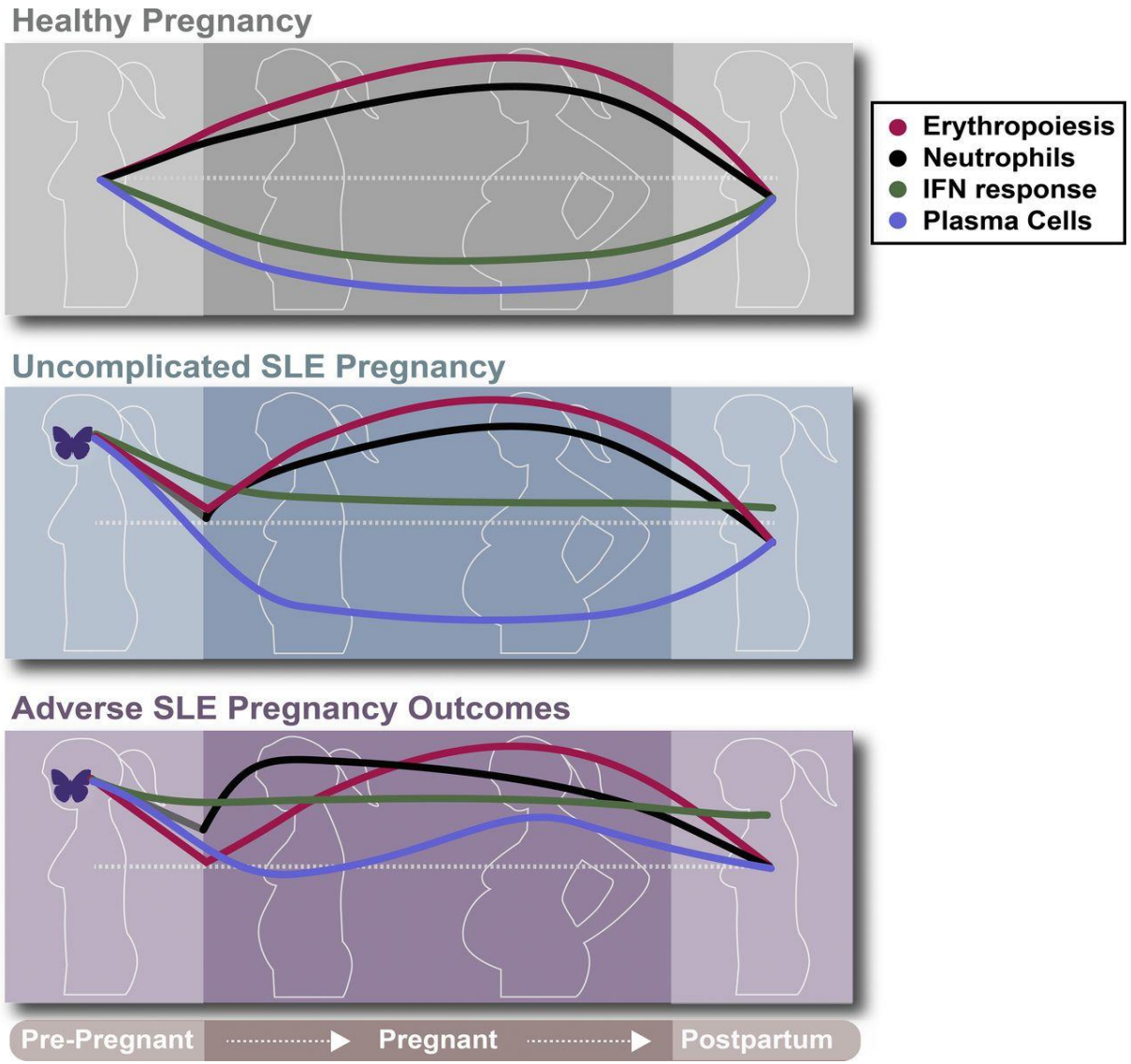
Sample size	<12	12-15	16-19	20-23	24-27	28-31	32-35	36-39
SLE and/or aPL with APO	65	69	62	60	51	43	27	
SLE and/or aPL with no APO	255	268	270	285	257	266	265	150
Healthy Control	84	148	155	148	142	151	143	121

Kim Y. Ann Rheum Dis. 2018 April ; 77(4): 549–555

- Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος προάγει την έκκριση τουTNF-α και της διαλυτής fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt1) από τα διηθητικά λευκοκύτταρα, αντιαγγειογενετικούς παράγοντες που σχετίζονται με παθολογική ανάπτυξη του πλακούντα και την προεκλαμψία

- Μία ανοιχτή παρεμβατική μελέτη φάσης ΙΙ μελετά την υπόθεση το μπλοκάρισμα των προιόντων αποδόμησης του συμπληρώματος όπως ο TNF-a με Certolizumab Pegol μειώνει τα APOs σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου

Kim Y. Ann Rheum Dis. 2018 April ; 77(4): 549–555



Πιθανοί Μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται Με τις επιπλοκές της κύησης στο ΣΕΛ

Δεδομένα από την PROMISSE

Εξέταση προφίλ μεταγραφής πλήρους αίματος στην πρώιμη εγκυμοσύνη (92 SLE ασθενείς και 43 υγιείς έγκυες).Καταστολή ανοσολογικών ‘υπογραφών’ όπως ιντερφερόνης και πλασματοκυττάρων βρέθηκε στις υγιείς κυήσεις. Αντίθετα η ατελής καταστολή της τύπου Ι ιντερφερόνης και πλασματοκυττάρων έχει σχέση με επιπλοκές στη κύηση

J Hong et al. Exp. Med. 2019 Vol. 216 No. 5

Preconceptional Cardiovascular Health and Pregnancy Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus

A Eudy, The Journal of Rheumatology January 2019, 46 (1)

- Μελέτη της επίδρασης της καρδιαγγειακής υγείας των ασθενών με ΣΕΛ προ σύλληψης στην έκβαση της κύησης (BMI, ολική χοληστερίνη,ΑΠ)

- 309 ζώσες γέννες
- Υπέρβαρες γυναίκες BMI>25% είχαν 40% αυξημένο κίνδυνο για προωρότητα
- Υψηλή ολική χοληστερίνη και Υπέρταση αυξάνουν τον κίνδυνο προωρότητα (OR :2.21)

Low aspirin use and high prevalence of pre-eclampsia risk factors among pregnant women in a multinational SLE inception cohort

An. Mendel,Ann Rheum Dis July 2019 Vol 78 No 7

- Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)-400 κυήσεις
- Ο ΣΕΛ αποτελεί από μόνος του παράγοντα κινδύνου για προεκλαμψία
- Στις συστάσεις της EULAR προτείνεται η χορήγηση ασπιρίνης ειδικά στις γυναίκες με νεφρίτιδα
- Στην πράξη μόλις το 25% των καυκάσιων γυναικών λαμβάνει ασπιρίνη και το 10 % των αφροαμερικανών
- >50% είχε 1 ακόμη παράγοντα κινδύνου για προεκλαμψία
- Υπάρχει κενό μεταξύ συστάσεων και κλινικής πράξης που μπορεί να συμβάλει στην κακή έκβαση της κύησης

HCQ :old drug new effects?

- Χαμηλότερο ποσοστό προεκλαμψίας και υψηλότερο βάρος γέννησης στις γυναίκες που λάμβαναν HCQ στη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με αυτές που το διέκοψαν 3 μήνες προ σύλληψης- αναδρομική μελέτη 151 κυήσεις

Προεκλαμψία (7,5% vs 19.7% *P*:0,032)

Βάρος γέννησης (2757.0± 583.5 vs. 2542.3 ± 908.3 g; *P*= 0.001)

MR Seo et al .Lupus (2019) 0

Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης οφθαλμικών ανωμαλιών στα παιδιά που Εκτίθενται ενδομητρίως στην HCQ;

Arthritis Care & Research
American College of Rheumatology
Empowering Rheumatology Professionals

Original Article

Risk of Ocular Anomalies in Children Exposed in Utero to Antimalarials: A Systematic Literature Review

Rouan Gaffar, Christian A Pineau, Sasha Bernatsky, Susan Scott, Evelyne Vinet

- Συστηματική ανασκόπηση
- 10 μελέτες κοόρτης και 2 τυχαιοποιημένες μελέτες
- 789 παιδιά που εκτέθηκαν hydroxychloroquine ή chloroquine
- Στα παιδιά που εκτέθηκαν στα ανθελονοσιακά που λάμβαναν οι μητέρες τους στις σωστές δόσεις,ο κίνδυνος για οφθαλμική τοξικότητα ήταν χαμηλός εώς ανύπαρκτος

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

Maria G Tektonidou,[1] Laura Andreoli,[2] Marteen Limper,[3] Zahir Amoura,[4] Ricard Cervera,[5] Nathalie Costedoat-Chalumeau,[6] Maria Jose Cuadrado,[7] Thomas Dörner,[8] Raquel Ferrer-Oliveras,[9] Karen Hambly,[10] Munther A Khamashta,[11] Judith King,[12] Francesca Marchiori,[13] Pier Luigi Meroni,[14] Marta Mosca,[15] Vittorio Pengo,[16] Luigi Raio,[17] Guillermo Ruiz-Irastorza,[18] Yehuda Shoenfeld,[19] Ljudmila Stojanovich,[20] Elisabet Svenungsson,[21] Denis Wahl,[22] Angela Tincani,[2] Michael M Ward[23]

Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, *et al*. *Ann Rheum Dis*

Ορισμός μέτριων-υψηλών τίτλων aPL- Υψηλού ρίσκου αντιφωσφολιπιδικό προφίλ

Μέτριοι-Υψηλοί τίτλοι aPL

- Anti-CL IgM,IgG >40 units ή >99η θέση με ELISA
- Antib2 GPI IgM, IgG >99η θέση με ELISA

Υψηλού ρίσκου προφίλ

- Παρουσία του αντιπηκτικού του Λύκου
- Διπλή θετικότητα (LAC +antiCL ή antib2GPI)
- Τριπλή θετικότητα (LAC +antiCL + antib2GPI)
- Παραμονή σταθερά υψηλών τίτλων aPL

Χαμηλού ρίσκου προφίλ

- Μεμονωμένα θετικά antiCL antib2GPI
- Σε χαμηλούς τίτλους, παροδικά θετικά

Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, *et al*. *Ann Rheum Dis*

Συστάσεις για το μαιευτικό APS

- Γυναίκες με υψηλό προφίλ aPL αλλά όχι ιστορικό θρόμβωσης ή επιπλοκών κύησης, θεραπεία με LDA (75–100 mg/day) στη διάρκεια της κύησης θα έπρεπε ληφθεί υπόψιν (5/D)

- Ιστορικό αποβολών 1ου τριμήνου (≧3) ή εμβρυικού θανάτου >10η εβδομάδα LDA+LMWH (προφυλακτική δόση) (2b/B)

- Τοκετός <34η εβδομάδα λόγω προεκλαμψίας, εκλαμψίας ή πλακουντιακής ανεπάρκειας LDA+/- LMWH (προφυλακτική δόση) (2b/B)

Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, *et al*. *Ann Rheum Dis*

Συστάσεις για το μαιευτικό APS

- Σε γυναίκες με κλινικό ‘’non-criteria’’ μαιευτικό αντιφωσφολιπιδικό LDA+/- LMWH πρέπει να ληφθεί υπόψιν (4/D)

- Στις γυναίκες που έλαβαν προφυλακτική δόση LMWH στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνέχισή της για 6 εβδομάδες μετά τοκετού (4/C)

- Στις γυναίκες με μαιευτικό APS ανθεκτικό στην αγωγή με LDA+LMWH σε προφυλακτική δόση αύξηση σε θεραπευτική δόση ή προσθήκη HCQ (4/D) ή χαμηλή δόση στεροειδών στο 1ο τρίμηνο (4/D) πρέπει να ληφθεί υπόψιν.IVIG σε πολύ επιλεγμένες περιπτώσεις(5/D)

Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, *et al*. *Ann Rheum Dis*

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο
Μαιευτικές εκδηλώσεις n=1000 σε 10 χρόνια

	Baseline	10 χρόνια
Προεκλαμψία	5%	6%
Αποβολή <10 εβδομ.	35%	17%
Αποβολή >10 εβδομ.	17%	5%
Ζώσα κύηση προωρότητα	11%	**48%**
Ζώσα κύηση με καθυστέρηση ενδομητρίου ανάπτυξης	2%	**26%**

Cervera R. Ann Rheum.Dis.2015.74 (6)

PA,NIA- Ποιοι είναι παράγοντες κινδύνου για προωρότητα;

- Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) Autoimmune Disease in Pregnancy Project-prospective study
- 657 γυναίκες με PA, 170 με NIA ΚΑΙ 564 υγιείς (19 εβδ.>)
- ↑κίνδυνος για πρόωρο τοκετό

(RR 2.09, 95% CI 1.50-2.91; και RR 1.81, 95% CI 1.14-2.89, αντίστοιχα)

Chelsey J. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Aug;71(8)

- Ενεργή ΡΑ στην έναρξη της παρακολούθησης και σε οποιαδήποτε φάση της κύησης σχετίζεται με προωρότητα (aRR 1.58, 95% CI 1.10-2.27) (aRR 1.52, 95% CI 1.06-2.18)

- Χρήση κορτικοειδών σε κάθε 3μηνο σχετίζεται με 2-5 πλάσιο κίνδυνο για προωρότητα, ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου

Chelsey J. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Aug;71(8)

ΨΑ,ΑΣ-Ποια η έκβαση της κύησης ; (OTIS)

- Οι ασθενείς με ΨΑ (n = 117) σε σύγκριση με υγιείς (n=717), υψηλό ρίσκο για

  -μέτρια προωρότητα(32-36 εδβομάδα κύησης)

  (**aRR 1.81**, 95% CI 1.01-3.26) και

  -καισαρική τομή (**aRR 1.63**, 95% CI 1.26-2.12)
- HAQ την 32η εβδομάδα (**aRR 3.82**, 95% CI 1.51-9.67)

Chelsey J. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 May 10

ΨΑ,ΑΣ-έκβαση της κύησης (OTIS)

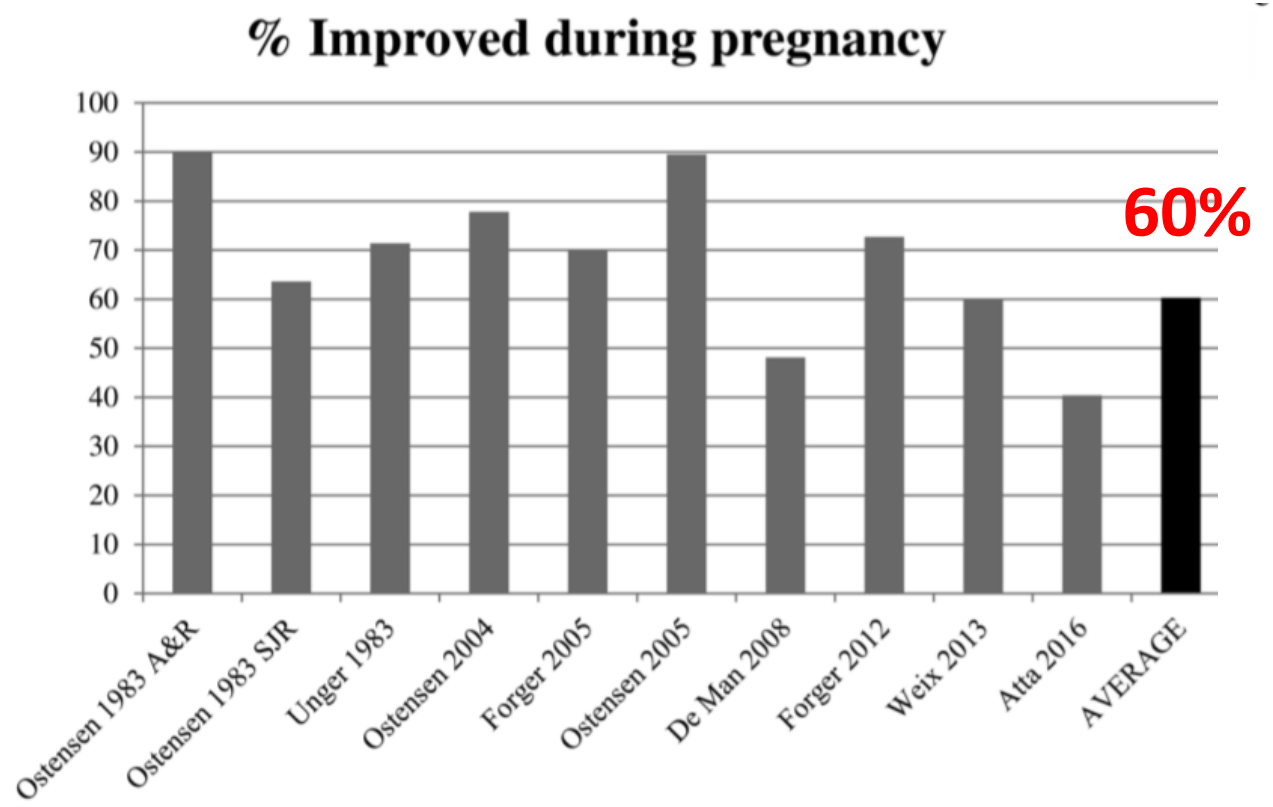
- ΑΣ (n = 129) υψηλό ρίσκο για βρέφη που χρήζουν νοσηλεία στην ΕΜ (**aRR 1.67**, 95% CI 1.05- 2.67)

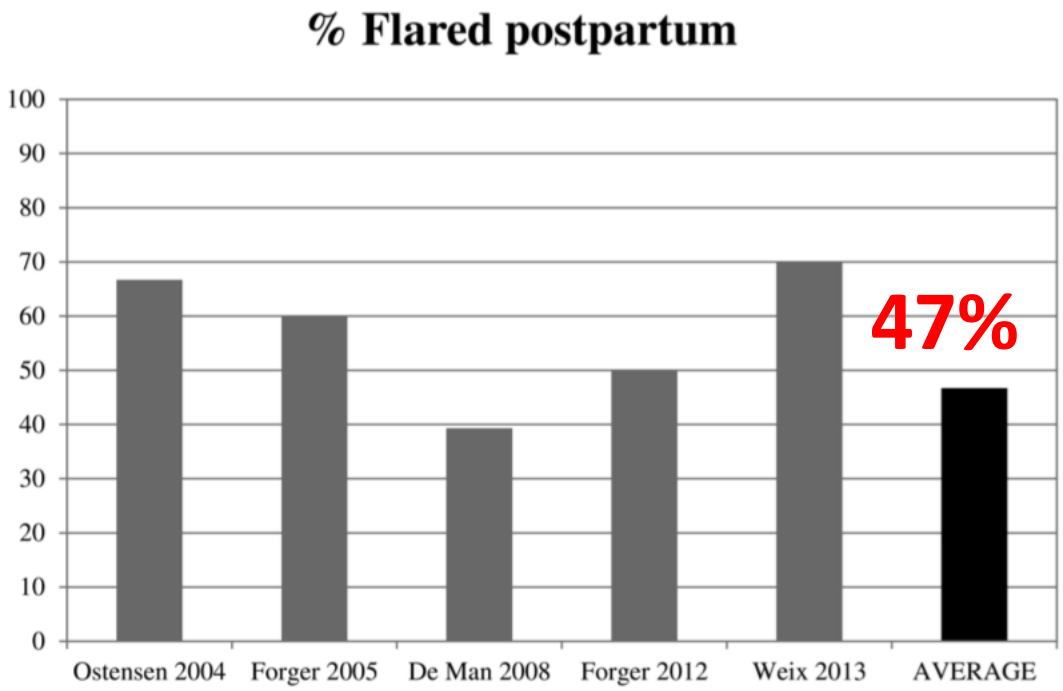
- RAPID3 score σχετίζεται με καισαρική τομή (**aRR 5.82**, 95% 1.06-31.78), και
- Χρήση στεροειδών το 2ο τριμηνο με πρόωρο τοκετό (**aRR 4.41**, 95% CI 1.57-12.41).

Chelsey J. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 May 10

Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis

Hannah Jethwa, Suzanne Lam, Colette Smith, and Ian Giles





The Journal Of Rheumatology,2018

ΨΑ -Ποια η εξέλιξη της νόσου στη διάρκεια της κύησης και 1 χρόνο μετά;

- Νορβηγικό registry-προοπτική παρακολούθηση
- 108 εγκυμοσύνες , ενεργότητα νόσου στη διάρκεια και μετά τον τοκετό
- DAS28-CRP3, BASDAI
- 75% σε ύφεση και/ή χαμηλή ενεργότητα νόσου

Kristin Ur Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Aug;71(8)

ΨΑ Ποια η εξέλιξη της νόσου στη διάρκεια της κύησης και 1 χρόνο μετά;

- 6 μήνες μετά τοκετού η ενεργότητα υψηλότερη σε σύγκριση με 6 εβδομάδες μετά (**mean DAS28 2.71 vs. 2.45**, p=0.016)
- Χρήση antiTNF στην κύηση σχετίζεται με χαμηλότερο ενεργότητα στους 6 μήνες
- BASDAI-scores χαμηλά και σταθερά, αλλά σημαντικά αυξημένα 6 μήνες μετά τον τοκετό. (mean BASDAI 3.69 vs. 2.95, p=0.013).

Kristin Ur Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Aug;71(8)

Risk of Childhood Rheumatic and Non-Rheumatic Autoimmune Diseases in Children Born to Women with Systemic Lupus Erythematosus

- Offspring of SLE mothers Registry (OSLER)
- 719 παιδιά γυναικών με ΣΕΛ-8493 παιδιά γυναικών control
- Mean follow-up was 9.1 (SD 5.8) years
- Παρόμοιο ποσοστό εμφάνισης αυτοάνοσων νοημάτων
- Τάση εμφάνισης μη ρευματικών αυτοάνοσων νοσημάτων

  (OR 2.30, 95% CI 1.06-5.03).

Chroh’s disease, Διαβήτης τύπου 1

Coutur J.Arthritis Rheumatol. 2018 Nov;70(11)

Εγκυμοσύνη + ανοσοκατασταλτική αγωγή : μεγαλύτερος κίνδυνος για σοβαρές λοιμώξεις?

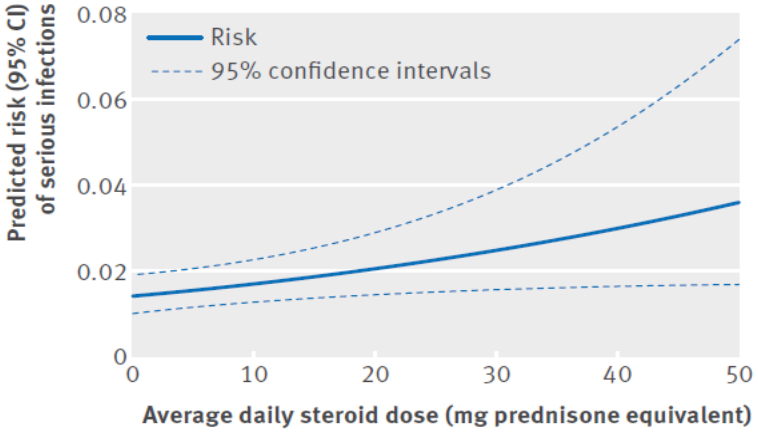
n=4.961 έγκυες ασθενείς που έλαβαν ανοσοκατασταλτική αγωγή

- 0,2% σοβαρές λοιμώξεις
- Μεγαλύτερος κίνδυνος κατά τους τελευταίους μήνες κύησης
- **Μη στατιστικά σημαντική διαφορά του κινδύνου μεταξύ των υποομάδων**

Υποομάδες	Hazard Ratio (95% CI)
Non-biologics vs. steroids	0.81 (0.48–1.37)
Anti-TNFs vs. steroids	0.91 (0.36–2.26)
Anti-TNFs vs. non-biologics	1.36 (0.47–3.93)

Κορτικοστεροειδή

- <10mg/d: ασφαλής δόση για αντιμετώπιση έξαρσης
- **Υψηλές δόσεις : ανεξάρτητος παράγοντας** κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων



Desai RJ et al. BMJ. 2017.

Συμπερασματικά

- Η κύηση στους ασθενείς μας πηγαίνουν καλά
- Η προωρότητα είναι η πιο συχνή από τις δυσμενείς εξελίξεις της εγκυμοσύνης
- Η προεκλαμψία είναι ο κύριος μεσολαβιτής
- Η ενεργότητα της νόσου κατά τη σύλληψη και σε όλη τη διάρκεια της κύησης είναι μείζονος σημασίας για την εξέλιξή της
- Νέα δεδομένα για το μοριακό υπόστρωμα των δυσμενών εκβάσεων προκύπτουν

Lupus (2019) 0, 1–9
journals.sagepub.com/home/lup

PAPER

Not only disease activity but also chronic hypertension and overweight are determinants of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus

Conclusion: Maternal age, prepregnancy hypertension, body mass index >25 kg/m$_2$ and lupus immunological activity may be considered as the main determinants for fetal and maternal complications. A remission time above 12 months for patients with lupus nephritis could be associated with a reduced risk of renal flare during pregnancy.

- Discontinuing TNF-inhibitors before gestational week 20 in well-controlled rheumatoid arthritis and juvenile arthritis is not associated with a disease worsening in late pregnancy
- Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis
- Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters